

• 综述 •

外泌体非编码 RNA 作为结核病诊断潜在生物标志物的研究进展

高书慧 赵俊伟

【摘要】 结核病仍然是严重危害人类健康的慢性传染性疾病,外泌体在结核病的发生发展中扮演了重要角色,非编码 RNA 与结核病的诊断近年也备受关注。作者阐述了外泌体与结核分枝杆菌感染、外泌体非编码 RNA 与结核病诊断的最新进展,旨在从外泌体非编码 RNA 的角度为结核病早期诊断、疗效监测、预后判断的研究提供新的思路。

【关键词】 结核; 外泌体; RNA 探针; 生物学标记; 综述

Research progress of exosomal non-coding RNA as potential biomarkers of tuberculosis GAO Shu-hui, ZHAO Jun-wei. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Key Clinical Laboratory of Henan Province, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: ZHAO Jun-wei, Email: edward35@126.com

【Abstract】 Tuberculosis is still a chronic infectious disease which is seriously harmful to human health. Exosome plays an important role in the occurrence and development of tuberculosis. Recently, more and more attention has been paid to the role of non-coding RNA in tuberculosis diagnosis. In this paper, the latest developments of exosome and *Mycobacterium tuberculosis* infection, exosomal non-coding RNA and tuberculosis diagnosis are reviewed, in order to provide a new idea for the study of early diagnosis, efficacy monitoring and prognosis estimation of tuberculosis from the perspective of exosomal non-coding RNA.

【Key words】 Tuberculosis; Exosomes; RNA probes; Biological markers; Review

自 1882 年德国科学家 Robert Koch 发现结核病的病原体——结核分枝杆菌以来,结核病作为全球十大死因之一,一直困扰着人类的生存与健康^[1]。外泌体内的核酸与蛋白质作为生物标志物,目前已成为结核病诊断治疗的新热点,稳定且特异的外泌体非编码 RNA 有望成为结核病早期诊断、疗效监测和预后判断的新靶标^[2-6]。

外泌体与结核分枝杆菌感染

一、外泌体的形成与分泌

外泌体是释放到细胞外的直径为 30~100 nm 的膜性胞外囊泡,1983 年在成熟绵羊网织红细胞中被首次发现^[7]。几乎所有的细胞类型都释放富含血浆及其他体液的外泌体,并在血液、乳液、尿液等各种体液中循环。外泌体作为新的研究领域,已成为多种疾病诊断与治疗的突破点,结核病就

是其应用的一个典型案例。

外泌体的形成与分泌包括 4 个基本过程:起始、内吞、多囊泡体形成和分泌。首先,在各种刺激因素下产生的外泌体核酸、蛋白质等通过质膜内陷,形成早期内体;随后,早期内体成熟为晚期内体(多囊泡),并在其内产生多个内腔小泡;最后,多囊泡或与溶酶体融合被降解,或与细胞膜融合外吐出内腔小泡成为外泌体^[8]。因为外泌体内包含着脂质、核酸、蛋白质、酶等各种信息物质,所以它是一种重要的细胞间信息传递载体,反映着供体的细胞组成以及受到调控的分选机制^[9]。目前,外泌体已成为癌症、心脑血管疾病等研究中的热点^[10-11];同时,结核分枝杆菌本身所产生的外泌体及被结核分枝杆菌感染的细胞所产生的外泌体都对宿主免疫及疾病的诊断有着很大的影响^[12-14]。

二、外泌体作为信使分子参与宿主与结核分枝杆菌的相互作用

外泌体与相应的受体作用后,改变受体细胞的表型或功能,从而改变靶细胞的生理效应,包括炎症反应、免疫反应和病原体毒性等,一方面可利于感染的控制,另一方面也可促进感染的传播^[9],均表明外泌体使宿主细胞之间或病原体与宿主细胞之间的联系成为可能。

(一)宿主来源外泌体的作用效应

结核分枝杆菌感染时机体最突出的表现是巨噬细胞的激活和干扰素因子的释放^[15],外泌体通过一系列举措对这两种表现产生影响。感染的巨噬细胞所分泌的外泌体包含



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.03.019

基金项目:国家自然科学基金(81501715)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院检验科 河南省检验

医学重点实验室

通信作者:赵俊伟,Email:edward35@126.com

结核分枝杆菌的特异性抗原,这些外泌体内容物的释放,将激活巨噬细胞及 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞,从而发生免疫应答以对抗结核分枝杆菌。与此同时,感染的巨噬细胞所分泌的外泌体促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等各种炎症因子释放, TNF 通过放大炎症反应从而增强细胞免疫应答^[9]。有研究报道,含有结核分枝杆菌脂蛋白 Lp_{qH} 的外泌体可通过 Toll 样受体/MyD88 途径促进炎症并促进体外巨噬细胞激活和 TNF- α 的表达^[16]。

值得注意的是,外泌体在免疫反应中的调节是动态和多因素的,外泌体也可通过阻断 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 调节通路,抑制其表面抗原呈递作用和机体免疫应答。感染结核分枝杆菌的巨噬细胞所分泌的外泌体因含有结核分枝杆菌细胞壁糖脂成分——脂阿拉伯甘露聚糖,从而抑制 T 细胞受体信号转导和 T 细胞激活反应。这两方面调节作用促进了结核分枝杆菌在感染细胞中的存活^[17]。

(二)结核分枝杆菌外泌体的作用效应

结核分枝杆菌分泌的外泌体通过其携带的多种病原相关分子模式,激发免疫反应^[18]。有研究报道,结核分枝杆菌膜囊泡对宿主细胞因子 TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 的释放有促进作用,而对 IL-10 的释放无明显影响,这最终决定了机体免疫反应与细胞凋亡作用效应的改变^[19]。结核分枝杆菌释放的膜囊泡在抑制巨噬细胞和 T 淋巴细胞功能的同时促进树突状细胞的主要组织相容性复合体 II 类抗原呈递,在感染巨噬细胞以及向未感染免疫细胞传递微生物组分中扮演着十分重要的角色^[20]。结核分枝杆菌释放的膜囊泡也可以诱导 Th1 型免疫高反应,增强卡介苗的疫苗效应进而增强体液免疫与细胞免疫^[21],这些发现提示了用结核分枝杆菌的膜囊泡作为保护性疫苗的可能性。

外泌体非编码 RNA 与结核病诊断

一、结核病的分子诊断

结核病的诊断主要从病原学、免疫学、分子诊断等方面着手。其中分子诊断方法因具有速度快、敏感度和特异度较高等优势,在结核病防控中发挥着举足轻重的作用。目前,基于 DNA 分子的检测技术占据主流^[22-23],但对于鉴别结核分枝杆菌在体内是否存在仍无能为力。

众所周知, RNA 的拷贝数大于 DNA,在生命力旺盛的病原体中 RNA 较 DNA 更活跃。同时由于 RNA 易降解、半衰期短^[24],因此对活的结核分枝杆菌的诊断具有极大的优势。例如,结核分枝杆菌 RNA 恒温扩增检测(simultaneous amplification and testing, SAT)技术的产物和模板均为 RNA,具有较高敏感度,特异度可达 100%,大大减少了死菌的污染^[25]。近年来,非编码 RNA 在结核病诊断方面开始受到关注,可能是区分活动性结核病和潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的一个有力指标,为 LTBI 的诊断带来了曙光^[26]。

二、非编码 RNA 与结核病

非编码 RNA 是指不编码蛋白质的 RNA,包括微小

RNA (micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等。

miRNA 在结核病诊断与治疗上吸引着越来越多研究者的关注。如 miR-140 通过调节肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 表达^[27], miR-1178 通过靶向 Toll 样受体 4 (TLR-4) 的调节,减弱结核分枝杆菌感染所诱导的炎性细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平, miR-20a-5p 通过靶向 c-Jun 氨基末端激酶 2 (c-Jun N-terminal kinase-2, JNK2) 信号抑制巨噬细胞凋亡^[28-29], miR-27a 通过靶向内质网定位的 Ca²⁺ 转运蛋白 CACNA2D3 抑制结核分枝杆菌自噬^[3],促进结核分枝杆菌的存活。同时,有研究报道,利用差异表达 miRNA 可进行结核感染进展与疾病预测,如 miR-769-5p、miR-320a 和 miR-22-3p 在结核病患者和健康对照者之间的差异表达,具有区分结核病患者和健康对照者的潜力^[2]; hsa-miR-212-3p 在 LTBI 者中的高表达,与结核潜伏感染相关信号通路的活化有关^[30]。总而言之,miRNA 在结核感染过程中可调节炎症反应和免疫应答,积极参与自噬与凋亡反应,维持结核分枝杆菌在体内的存活;同时,利用差异表达的 miRNA 可进行结核病的早期诊断。

lncRNA 通过参与免疫反应、调控细胞凋亡与自噬影响结核分枝杆菌感染过程,有望成为结核病诊断新的候选标志物与治疗靶标。外周血单核细胞中 lncRNA 在多耐药结核病患者、药物敏感结核病患者和健康对照者中表达存在差异,揭示某些 lncRNA 可能与调节宿主对耐多药结核分枝杆菌感染的免疫反应有关^[31]。在结核分枝杆菌感染期间,外周血单核细胞中的 lncRNA 核富集转录体 1 (nuclear-enriched autosomal transcript 1, NEAT1) 表达增加,其水平随着治疗而逐渐下降,表明 lncRNA NEAT1 与结核病的疗效监测和预后判断有关^[5]。活动性结核病患者单核细胞中 lncRNA PCED1B-AS1 表达下调,同时单核细胞凋亡减弱、自噬增强,提示它们可以作为肺结核的新潜在治疗靶标^[32]。

circRNA 是结核病诊断标志物的一个研究热点,其差异表达可用于结核病的早期判断。与健康对照者相比,活动性结核病患者体内一些 circRNA 明显升高或降低,且其数量与结核病的严重程度相关^[33-35],其失调可能在活动性结核病的发病机制中起重要作用^[36-37]。因此, circRNA 可以用作结核病诊断的潜在生物标志物。

三、外泌体非编码 RNA

外泌体中包含着各种物质,其中核酸的存在备受人们的关注^[38]。有研究报道,在肠病毒 A71 引起的手足口病中,外泌体 miR-155 通过抑制磷脂酰肌醇网格蛋白介导肠病毒 A71 感染在宿主-病原体相互作用中发挥作用^[39]。因为外泌体是脂质双层膜,可发挥堡垒的作用,避免其内的核酸等被降解,使核酸保持稳定。因此,外泌体内的核酸可作为乙型肝炎病毒和弓形虫等感染性疾病诊断的候选物^[40-41]。

经卡介苗感染的巨噬细胞释放的外泌体 miRNA 可参

与调节细胞内的生物学过程^[42-43]。结核分枝杆菌感染巨噬细胞释放的外泌体含有一系列不同的 miRNA 以及病原体衍生的结核分枝杆菌特异性的 RNA, 可以用于辅助诊断结核感染的状态^[44]。另外, 有研究者研究了肺腺癌、肺结核和其他良性病变胸腔积液中差异表达的外泌体 miRNA, 发现其具有明显的不同, 因此差异的外泌体 miRNA 有希望作为鉴别胸腔积液性质的生物标志物^[45]。外泌体 miR-20b-5p 能够影响结核分枝杆菌感染巨噬细胞的活力和凋亡^[46], 外泌体 miR-484、miR-425 和 miR-96 在结核病患者血清中表达明显升高, 与结核感染水平相关, 表明这些外泌体 miRNA 对活动性结核病具有较高的诊断潜力^[47]。Hu 等^[48]发现结核外泌体 miR-20a、miR-20b、miR-26a、miR-106a、miR-191、miR-486 在肺结核、结核性脑膜炎和健康对照者之间存在差异表达, 整合这些外泌体 RNA 和患者电子病历信息能明显提高肺结核和结核性脑膜炎的临床诊断效能。此外, 国内 Lv 等^[49]观察到了活动性结核病患者、LTBI 者与健康对照者之间血清外泌体 RNA 表达谱的明显差异, 生物通路分析表明活动性结核病患者较 LTBI 者有更多的信号通路被明显抑制, 在疾病由 LTBI 发展到活动性结核病的过程中, 这些被抑制的信号通路逐渐被激活。此后, Lyu 等^[50]又分析了小 RNA 谱在以上 3 种不同结核感染状态下的表达差异, 提示在结核感染不同状态下某些 miRNA 在 LTBI 者中存在特异表达, 为区分 LTBI 和活动性结核病这两种不同的感染状态提供了可能性。总之, 外泌体非编码 RNA 在结核病诊断生物标志物的发现与鉴定研究中报道较少, 是未来的一个研究方向。

展 望

目前, 结核病疫情依旧严峻, 其防控问题亟待解决, 发现传染源是目前结核病控制的核心^[51]。外泌体非编码 RNA 在结核病早期诊断中具有广阔的应用前景, 是目前研究的热点。但是, 由于外泌体内非编码 RNA 含量甚微, 外泌体自身提取纯化成本较高, 且对于来源不同的外泌体难以分离与鉴别。因此, 如何高效经济地提取纯化结核外泌体, 从中筛选和鉴定出可用于结核病早期诊断、疗效监测和预后判断的外泌体非编码 RNA, 仍需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] Cui JY, Liang HW, Pan XL, et al. Characterization of a novel panel of plasma microRNAs that discriminates between *Mycobacterium tuberculosis* infection and healthy individuals. PLoS One, 2017, 12(9): e0184113.
- [3] Liu F, Chen J, Wang P, et al. MicroRNA-27a controls the intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* by regulating calcium-associated autophagy. Nat Commun, 2018, 9(1): 4295.
- [4] Yang X, Yang J, Wang J, et al. Microarray analysis of long noncoding RNA and mRNA expression profiles in human macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Sci Rep, 2016, 6: 38963.
- [5] Huang S, Huang Z, Luo Q, et al. The expression of lncRNA NEAT1 in human tuberculosis and its antituberculosis effect. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9529072.
- [6] He J, Ou Q, Liu C, et al. Differential expression of long non-coding RNAs in patients with tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb), 2017, 107: 73-79.
- [7] Alipour SD, Mortaz E, Garssen J, et al. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 5628404.
- [8] Zhang W, Jiang X, Bao J, et al. Exosomes in pathogen infections: a bridge to deliver molecules and link functions. Front Immunol, 2018, 9: 90.
- [9] Wang J, Yao Y, Chen X, et al. Host derived exosomes-pathogens interactions: Potential functions of exosomes in pathogen infection. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1451-1459.
- [10] Wang Y, Liu J, Ma J, et al. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases. Mol Cancer, 2019, 18(1): 116.
- [11] Bellin G, Gardin C, Ferroni L, et al. Exosome in cardiovascular diseases: a complex world full of hope. Cells, 2019, 8(2): 166.
- [12] 王鑫洋, 付英梅, 赵雁林, 等. 结核分枝杆菌外泌体的研究进展. 中国防痨杂志, 2018, 40(10): 1129-1133.
- [13] Giri PK, Kruh NA, Dobos KM, et al. Proteomic analysis identifies highly antigenic proteins in exosomes from *M. tuberculosis*-infected and culture filtrate protein-treated macrophages. Proteomics, 2010, 10(17): 3190-3202.
- [14] Hadifar S, Fateh A, Yousefi MH, et al. Exosomes in tuberculosis: Still terra incognita? J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2104-2111.
- [15] Hosseini HM, Fooladi AA, Nourani MR, et al. The role of exosomes in infectious diseases. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(1): 29-37.
- [16] Schorey JS, Bhatnagar S. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. Traffic, 2008, 9(6): 871-881.
- [17] Singh PP, LeMaire C, Tan JC, et al. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naïve macrophages. PLoS One, 2011, 6(4): e18564.
- [18] Cheng Y, Schorey JS. Extracellular vesicles deliver Mycobacterium RNA to promote host immunity and bacterial killing. EMBO Rep, 2019, 20(3). pii: e46613.
- [19] 吕翎娜, 贾红彦, 廖莎, 等. 结核分枝杆菌膜囊泡的分离及其对细胞因子释放的作用. 中国防痨杂志, 2017, 39(8): 799-804.
- [20] Jurkoshek KS, Wang Y, Athman JJ, et al. Interspecies Communication between Pathogens and Immune Cells via Bacterial Membrane Vesicles. Front Cell Dev Biol, 2016, 4: 125.
- [21] Prados-Rosales R, Carreño LJ, Batista-Gonzalez A, et al. Mycobacterial membrane vesicles administered systemically in mice induce a protective immune response to surface compartments of *Mycobacterium tuberculosis*. mBio, 2014, 5(5): e01921-14.
- [22] Dicks KV, Stout JE. Molecular Diagnostics for *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Annu Rev Med, 2019, 70: 77-90.
- [23] 吴海燕, 叶志坚, 王霞芳, 等. GeneXpert MTB/RIF 技术诊断肺结核及利福平耐药性的价值. 结核病与肺部健康杂志, 2019, 8(3): 172-177.
- [24] 陆宇, 朱莉贞, 段连山, 等. mRNA 作为结核分枝杆菌活菌检测标志的可行性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(7): 419-423.
- [25] Fan L, Li D, Zhang S, et al. Parallel tests using culture, Xpert MTB/RIF, and SAT-TB in sputum plus bronchial alveolar lavage fluid significantly increase diagnostic performance

- of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1107.
- [26] Wu LS, Lee SW, Huang KY, et al. Systematic expression profiling analysis identifies specific microRNA-gene interactions that may differentiate between active and latent tuberculosis infection. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 895179.
- [27] Li X, Huang S, Yu T, et al. MiR-140 modulates the inflammatory responses of *Mycobacterium tuberculosis* - infected macrophages by targeting TRAF6. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5642-5653.
- [28] Shi G, Mao G, Xie K, et al. MiR-1178 regulates mycobacterial survival and inflammatory responses in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages partly via TLR4. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7449-7457.
- [29] Zhang G, Liu X, Wang W, et al. Down-regulation of miR-20a-5p triggers cell apoptosis to facilitate mycobacterial clearance through targeting JNK2 in human macrophages. *Cell Cycle*, 2016, 15(18):2527-2538.
- [30] Lin Y, Zhang Y, Yu H, et al. Identification of unique key genes and miRNAs in latent tuberculosis infection by network analysis. *Mol Immunol*, 2019, 112: 103-114.
- [31] Yan H, Xu R, Zhang X, et al. Identifying differentially expressed long non-coding RNAs in PBMCs in response to the infection of multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 945-959.
- [32] Li M, Cui J, Niu W, et al. Long non-coding PCED1B-AS1 regulates macrophage apoptosis and autophagy by sponging miR-155 in active tuberculosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(3): 803-809.
- [33] Huang ZK, Yao FY, Xu JQ, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from active tuberculosis patients. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1230-1240.
- [34] Huang Z, Su R, Qing C, et al. Plasma Circular RNAs hsa_circ_0001953 and hsa_circ_0009024 as Diagnostic Biomarkers for Active Tuberculosis. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2010.
- [35] Qian Z, Liu H, Li M, et al. Potential diagnostic power of blood circular RNA expression in active pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine*, 2018, 27: 18-26.
- [36] Yi Z, Gao K, Li R, et al. Dysregulated circRNAs in plasma from active tuberculosis patients. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4076-4084.
- [37] Fu Y, Wang J, Qiao J, et al. Signature of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with active tuberculosis. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1917-1925.
- [38] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [39] Wu J, Gu J, Shen L, et al. Exosomal MicroRNA-155 inhibits enterovirus A71 infection by targeting PICALM. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13): 2925-2935.
- [40] Li S, Li S, Wu S, et al. Exosomes modulate the viral replication and host immune responses in HBV infection. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2103943.
- [41] Li DL, Zou WH, Deng SQ, et al. Analysis of the Differential Exosomal miRNAs of DC2.4 Dendritic Cells Induced by Toxoplasma gondii Infection. *Int J Biol Sci*, 2019, 20(21): pii: E5506.
- [42] Mortaz E, Alipoor SD, Tabarsi P, et al. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with bacillus Calmette-Guerin by RNA sequencing. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5 Suppl 1: S184-185.
- [43] Alipoor SD, Mortaz E, Tabarsi P, et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 105.
- [44] Singh PP, Li L, Schorey JS. Exosomal RNA from *Mycobacterium tuberculosis*-infected cells is functional in recipient macrophages. *Traffic*, 2015, 16(6): 555-571.
- [45] Wang Y, Xu YM, Zou YQ, et al. Identification of differential expressed PE exosomal miRNA in lung adenocarcinoma, tuberculosis, and other benign lesions. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8361.
- [46] Zhang D, Yi Z, Fu Y. Downregulation of miR-20b-5p facilitates *Mycobacterium tuberculosis* survival in RAW 264.7 macrophages via attenuating the cell apoptosis by Mcl-1 upregulation. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5889-5896.
- [47] Alipoor SD, Tabarsi P, Varahram M, et al. Serum exosomal miRNAs are associated with active pulmonary tuberculosis. *Dis Markers*, 2019, 2019: 1907426.
- [48] Hu X, Liao S, Bai H, et al. Integrating exosomal microRNAs and electronic health data improved tuberculosis diagnosis. *EBioMedicine*, 2019, 40: 564-573.
- [49] Lv L, Li C, Zhang X, et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with active and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1051.
- [50] Lyu L, Zhang X, Li C, et al. Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1174.
- [51] 高谦, 梅建, 谭卫国. 实事求是抓住核心 脚踏实地精准防控. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10):1074-1079.

(收稿日期:2019-12-06)

(本文编辑:郭萌)